Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H.-W. Altmann

VERGLEICHENDE IMPRINTZYTOLOGISCHE UND HISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN AN INTRAKRANIELLEN TUMOREN

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Wilhelm-Friedrich Löw
aus Schäßburg/Siebenbürgen

1982

Würzburg, den 15. Oktober 1981

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H.-W. Altmann

VERGLEICHENDE IMPRINTZYTOLOGISCHE UND HISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN AN INTRAKRANIELLEN TUMOREN

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Wilhelm-Friedrich Löw
aus Schäßburg/Siebenbürgen

Würzburg, den 15. Oktober 1981

Referent:	Professor Dr. med. H.-A. Müller
Korreferent:	Professor Dr. med. H.-W. Altmann
Dekan:	Professor Dr. med. K.-A. Bushe

Tag der mündlichen Prüfung: 26.1.1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
II.	MATERIAL UND METHODE	2
III.	DIE BEFUNDE	4
	1. Tumoren der Astrocyten	4
	a. Astrocytome	4
	b. Astroblastome	5
	c. Anaplastische Astrocytome	6
	2. Tumoren der Oligodendroglia	7
	a. Oligodendrogliome	7
	b. Anaplastische Oligodendrogliome	8
	3. Tumoren des Ependyms	9
	a. Ependymome	9
	b. Anaplastische Ependymome	10
	4. Wenig differenzierte und embryonale Tumoren	11
	a. Glioblastome	11
	b. Medulloblastome	13
	c. Cytostatisch und radiologisch behandelte Gliome	13
	d. Nicht näher klassifizierbare Gliome	15
	5. Tumoren der intrakraniellen Nervenscheiden und Meningen	16
	a. Neurinome	16
	b. Meningeome	18
	6. Germinative Tumoren	19
	a. Germinom	19
IV.	BESPRECHUNG	21
V.	ZUSAMMENFASSUNG	36
VI.	ABBILDUNGEN	37
VII.	LITERATUR	44

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543522_0097

I EINLEITUNG

Imprintzytologische Untersuchungen wurden ursprünglich zur Beschleunigung intraoperativer Schnelldiagnosen eingeführt (VAN WALSEM, 1923). Während dieser Verfahren z.B. in anglo-amerikanischen Ländern und in Japan zu den Routinemethoden der morphologischen Diagnostik zählt (z.B. MAVEC, 1967; TAKAHASHI, 1971), wird es hierzulande erst in neuerer Zeit häufiger angewandt (SCHRICKER und HERMANEK, 1974; SCHRAGE, 1976).

Das durch Abtupfen von Gewebsproben gewonnene Zellmaterial eignet sich nun aber auch zur Klärung ganz anderer Fragestellungen (MÜLLER, 1976). So sind z.B. Tupfpräparate vorzüglich geeignet für zytophotometrische DNS-Bestimmungen, da die Zellkerne in ihnen - anders als in Schnittpräparaten - stets vollständig erhalten und nur selten von anderen Zellen oder Zellbestandteilen überlagert sind (MÜLLER et al., 1973). Solche Präparate lassen die morphologischen Details an den Konturen unregelmäßig gestalteter, eingefalteter oder lobulierter Zellkerne deutlich hervortreten. Sie ermöglichen ferner Studien über das Verteilungsmuster von Chromatinstrukturen, das die Grundlage des "organspezifischen Kernmusters" (HEIDENHAIN, 1907) darstellt.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, festzustellen, ob die primären hirneigenen Tumoren mit ihrer unterschiedlichen zellulären Matrix jeweils ein gleichsam tumortypisches Kernmuster besitzen. Desweiteren sollte geprüft werden, in welcher Weise sich diese Kernstrukturen in malignen Geschwulstvarianten verändern und ob maligne Hirngeschwülste mit Hilfe karyologischer Befunde voneinander abgegrenzt werden können.

In die Untersuchung einbezogen wurden Tumoren der Meningen und der intrakraniellen Nervenscheiden, da diese bei intraoperativen Schnelluntersuchungen mitunter von hirneigenen Tumoren als auch voneinander unterschieden werden müssen.

II. MATERIAL UND METHODE

Das untersuchte Material umfaßt 159 Biopsien, die in 80 Fällen aus hirneigenen Tumoren gewonnen wurden (s. Tab. I). Es entstammt den laufenden Einsendungen des Operationsmaterials der Neurochirurgischen Universitätsklinik Würzburg aus den Jahren 1975/1978-1979. Zusätzlich wurden 16 autoptisch nachgewiesene Hirntumoren - davon sieben formolfixiert - in die Untersuchungen einbezogen.

Die für imprintzytologische Untersuchungen vorgesehenen Gewebsproben wurden auf eine saugfähige Papierunterlage gelegt (Apura-Swanex Einmalhandtücher^{R}), um Blut oder Kochsalz, mitunter auch Formalin, zu entfernen. Nach Anlegen einer frischen Schnittfläche durch das Tumorgewebe wurden diese, je nach Konsistenz, mit mehr oder weniger leichtem Druck auf entfettete Objektträger abgetupft. Dabei war ein zu starker Druck oder ein Ausstreichen zu vermeiden, um nicht in den Präparaten mechanische Artefakte am Zellmaterial entstehen zu lassen.

Kleine Biopsien, wie sie oft für Schnellschnitte vorgesehen waren, wurden mit einer kleinen Pinzette auf den Objektträger getupft. In der Regel wurden pro Untersuchung drei Objektträger verwendet, die je nach Größe der Gewebsprobe mit 3-8 Imprints versehen wurden. Die einzelnen Objektträger wurden sofort nach Beendigung des Abtupfens aus einer Entfernung von 20-30 cm 3-4 mal mit einem Fixationsspray (Merkofix^{R}) besprüht. Dies geschah entweder unmittelbar nach Eingang der Biopsien im Pathologischen Institut oder nach Gewinnen der Gewebsprobe im Operationssaal. Bei den formolfixierten Gehirnen erfolgte dies im Anschluß an die Hirnsektion.

Vor der herkömmlichen Färbung mit Hematoxilin - Eosin wurden die Objektträger für 5 Minuten in 80%igem Alkohol gebracht.

Die so gewonnenen Tupfpräparate sind befundet und danach mit den Paraffinschnitten der zugehörigen Gewebsproben verglichen worden.

TABELLE I

L/N	Geschwulstart	Biopsien () intra-operativ	Autopsie ()formol-fix.	Material formol-fixiert	insge-samt
1.	Astrocytome	11 (2)	2 (1)	1	14
2.	anaplastische Astrocytome	-	1 (1)	3	3
3.	Oligodendrogliome	8 (1)	-	-	8
4.	anaplastische Oligodendrogliome	2 (1)	-	1	3
5.	Ependymome	9 (1)	3 (1)	1	12
6.	anaplastische Ependymome	3 (1)	-	1	4
7.	Glioblastome	4	4 (4)	6	10
8.	maligne nicht näher klassifizierte Gliome	3	1	-	4
9.	cytostatisch und radiologisch behandelte Gliome	-	4	-	4
10.	Medulloblastome	1	-	-	1
11.	Neurinome	14 (2)	1	1	16
12.	Germinom	1	-	-	1
13.	Meningeome	23 (4)	4	2	29
14.	Hypophysenadenome	11	-	-	11
15.	maligne Lymphome	5	-	-	5
16.	Metastasen	17 (5)	1	-	18
17.	Melanosis	1 (1)	1	-	2
18.	Craniopharyngeome	1 (1)	-	-	1
19.	Epidermoidzysten	2	1	1	3
20.	Verschiedenes				10

III. DIE BEFUNDE

1. Tumoren der Astrocyten

a. Astrocytome

Bei den 14 untersuchten Astrocytomen handelte es sich histologisch zum größten Teil um fibrilläre Formen, die häufig regressive Veränderungen beobachten ließen. Zwei der Geschwülste waren großzellig, aber auch in einigen anderen Fällen fanden sich Areale mit großleibigen Tumorzellen. Zwei der Astrocytome entsprachen der pilocytischen Form.

Die Tupfpräparate dieser Tumoren konnten sowohl zellreich, als auch zellarm sein. Die Zellen der fibrillären Astrocytome waren meist nacktkernig, die der protoplasmatischen Formen wiesen in der Regel einen großen Zellkörper auf.

Die Kerne der fibrillären Astrocytome hatten eine regelmäßige runde bis leicht ovale oder auch eine eingebuchtet-bohnenförmige Form. Bei genauerer Betrachtung der Chromatinstrukturen traten verschiedene Formen auf, ohne daß ein Zusammenhang mit der äußeren Kerngestalt festzustellen wäre.

In der ersten Gruppe von Kernen traten die Kernhüllen deutlich hervor infolge feingranulär verdichteten, fast perlschnurartig angelagerten Chromatins. Der Kernbinnenraum war locker strukturiert mit gleichmäßig verteilten feinen Chromatingranula, die nicht sehr scharf konturiert erschienen. Die Kernstruktur konnte auch wie ein lockeres Netz aussehen, wobei auch hier das Chromatin feinkörnig war und gelegentlich an den Schnittpunkten des Chromatinnetzes unregelmäßig verteilte Chromozentren erkennen ließ (Abb. 1).

In der Regel fanden sich in solchen Kernen ein bis zwei, gelegentlich auch drei kleine zarte Nukleolen mit ein oder zwei relativ groben angrenzenden Chromatingranula. Vor allem in den Kernen mit nur einem

Nukleolus waren ab und an vom perinukleolären Chromatin ausgehende strahlenförmig - fädige Strukturen zu erkennen, die in Richtung Kernhülle zogen. Diese Kerne wiesen fast ausschließlich eine runde Form auf.

Eine zweite Gruppe von Kernen war charakterisiert durch kleinere Volumina und dichtere Chromatinstrukturen. Diese bestanden aus gleichmäßig im Kernbinnenraum verteilten, wechselnd groben Granula. Ein Nukleolus war in solchen Kernen meistens nicht zu beobachten (Abb. 1).

Bei den protoplasmatischen Astrocytomen lagen die Kerne meistens exzentrisch in dem recht großen Zytoplasmaleib; meist kamen sie einzeln, gelegentlich auch einmal zu zweit in einer Zelle vor. Ihre Form war rund bis oval, bei exzentrisch gelegenen Exemplaren war sie oft bohnenförmig deformiert. Die Chromatinstrukturen dieser Kerne stimmten überwiegend mit denen der zweiten Kerngruppe überein, doch zeigten sie gelegentlich eine etwas stärkere Chromatinverdichtung. Nukleolen waren in diesen Fällen nicht zu erkennen. Chromatinstrukturen, wie sie bei den ersten Kerntypen beschrieben wurden, fanden sich nicht oder nur selten (Abb. 1).

b. Astroblastome

Im einzigen Astroblastom dieses Untersuchungsgutes fanden sich vorwiegend großzellige Elemente, die oft mehrere, teilweise exzentrisch gelegene Kerne enthielten. Dabei wiesen die Kerne deutliche Größenunterschiede auf; ihre Form konnte rund-oval, aber auch unregelmäßig eingebuchtet oder nierenförmig sein. Vor allem die exzentrisch gelegenen Kerne waren oft entrundet oder halbmondförmig konfiguriert. Zusätzlich wurde die Pleomorphie der Kerne noch durch das gehäufte Auftreten von Membraneinfaltungen verstärkt, die lichtmikroskopisch mitunter als Kanälchen imponieren konnten.

Das Chromatin der Kerne war regelmäßig verteilt, fein bis grobkörnig

und dicht gelagert. Daneben kamen unscharf begrenzte, gleichsam wolkige Verdichtungen des Chromatins vor.

Die Kernhülle war von einem Saum fein bis grobkörnigen Chromatins besetzt und erschien dadurch zum Teil verbreitert. Nukleolen konnte man inmitten des verdichteten Chromatins nur sehr selten erkennen. In einigen Kernen fanden sich runde bis ovoide, homogene und eosinophile Einschlüsse, die von einer der Kernhülle gleichenden, membranartigen Struktur gegen den Kernbinnenraum abgegrenzt waren.

Neben den beschriebenen Kernen fanden sich im Zytoplasma einiger Zellen einzelne, oder mehrere kleine, kernartige Gebilde. Selten waren Kernformen zu beobachten, die jenen entsprachen, die bei Astrocytomen als erste Kerngruppe beschrieben wurden. Sie enthielten lockere, feinkörnig-netzige Chromatinstrukturen und einen oder zwei zarte, aber deutlich erkennbare Nukleolen mit ein bis zwei recht groben perinukleolären Chromatingranula.

c. Anaplastische Astrocytome

In den histologischen Präparaten der zwei anaplastischen Astrocytome standen ausgedehnte Nekrosen in einem teils recht zelldichten, teils spongiös aufgelockerten Tumorgewebe im Vordergrund. Kernteilungsfiguren waren von Areal zu Areal zwar wechselnd häufig, insgesamt aber nur selten zu erkennen.

Die Imprintpräparate waren unterschiedlich zellreich. Es fanden sich sowohl nacktkernige Zellen, als auch Zellelemente mit einem distinkten Zelleib. Hie und da ließ sich auch eine mehrkernige Zelle beobachten.

Bei einer Geschwulst fiel eine deutliche Anisokaryose auf (s. Abb. 2). Neben Größenschwankungen ließen die Zellkerne eine rundlich-ovale bis längliche, gebogene oder eine gelappte Form erkennen.

Die Großzahl der Kerne war chromatindicht mit grobkörnigen, unregel-

mäßig verteilten und dichtgelagerten Strukturen. In einigen Kernen konfluierten sie und waren dann schollig bis grobschollig verdichtet. Ein Nukleolus war in den Zellkernen dieser Geschwülste meist nicht zu erkennen. Wenn ein Kernkörperchen zur Darstellung kam, fanden sich in seiner Nachbarschaft wechselnd grobe Chromatinverdichtungen. Daneben ließen sich immer wieder Kerne mit einer regelmäßig rundlich-ovalen Form nachweisen, deren feinkörnige Chromatinstrukturen gleichmäßig verteilt waren und die gelegentlich einzelne, unregelmäßig verteilte, gröbere Chromozentren besaßen. Meistens war in diesen Kernen ein prominenter runder Nukleolus nachzuweisen. Das zweite anaplastische Astrocytom ließ in der Imprintzytologie keine Unterschiede zu den Astrocytomen erkennen.

2. Tumoren der Oligodendroglia

a. Oligodendrogliome

Von den acht Oligodendrogliomen des vorliegenden Untersuchungsgutes wiesen fünf histologisch eine für diese Geschwülste typische honigwabenartige Gewebsstruktur mit recht monomorphen Zellelementen auf, deren rundliche Kerne in einem optisch leeren Hof gelegen waren. Drei weitere Tumoren wurden wegen des Nachweises kleiner Nekrosen und pathologischer Gefäße als atypisch eingestuft.

Die Tupfpräparate der typischen Oligodendrogliome waren insgesamt zellreich, wobei die Zellen häufig dicht gelagert waren. Ihre Kerne zeigten nur gelegentlich einen schmalen Zellsaum, so daß sie meist nacktkernig erschienen.

Die meist runden oder rundlich-ovalen Zellkerne wiesen innerhalb ein und desselben Tumors keine nennenswerte Größenunterschiede auf. Sie ließen aber wechselnd häufig, unterschiedlich stark ausgeprägte Abweichungen von der regelhaften rundlich-ovalen Form erkennen. So fanden sich in solchen Fällen naseförmige oder knospen-

artige Ausstülpungen der Kerne, die ihnen ein recht kennzeichnendes Aussehen verliehen (s. Abb. 3). Gleichzeitig konnte man in Zellen mit erkennbarem Zytoplasmaleib immer wieder Karyomeriten ausmachen, die in ihrer Größe den nasen- oder knospenförmigen Protuberanzen anderer Kerne entsprachen. Diese Veränderungen waren häufig so diskret, daß sie nur bei stärkerer Vergrößerung (etwa 1500-fach) erkennbar wurden. Bei schwächeren Vergrößerungen schienen auch solche Kerne, wie im histologischen Präparat, eine regelmäßige runde Form aufzuweisen. Die Kernstrukturen der Tumorzellen waren im Tupfpräparat - anders als im Paraffinschnitt - häufig recht locker. Sie bestanden aus regelmäßig angeordneten feinkörnigen, teilweise auch zarten netzförmig-fädigen, scharf begrenzt erscheinenden Chromatinstrukturen mit drei bis vier, in größeren Kernen auch mehreren, unregelmäßig verteilten grobscholligen Chromozentren. Die scharf gezeichnete Kernhülle konnte wechselnd große Granula aufweisen. Daneben fanden sich Zellen mit kleineren Kernen, deren Chromatinstrukturen durch grobkörnige und/oder grobschollige Chromozentren verdichtet waren (s. Abb. 3). Nukleolen ließen sich nicht regelmäßig erkennen. In den lockeren Kernen sah man in der Regel zwei bis drei oft randständige Nukleolen, in deren Nachbarschaft ein bis zwei gröbere Chromozentren oder stattdessen schalenförmig angeordnetes heteropyknotisches Chromatin gelegen war. Die kleineren chromatindichteren Kerne hingegen ließen Nukleolen oft vermissen (s. Abb. 3).

b. Anaplastische Oligodendrogliome

Die drei untersuchten anaplastischen Oligodendrogliome zeichneten sich im Paraffinschnitt durch eine ausgeprägte Kernpolymorphie, sowie durch häufige Mitosen, pathologische Gefäße und Nekrosen aus. Ihre Zellkerne unterschieden sich in Form und Struktur nicht von jenen der typischen Oligodendrogliomen. Lediglich in einem Fall waren die Kerne etwas größer als in den beiden Vergleichsfällen.

Die zarte netzartige, zum Teil feinkörnige Chromatinverteilung glich zwar jener in den Zellkernen anderer Oligodendrogliome, doch waren ihre zwei bis drei Nukleolen auffallend prominent und gelegentlich entrundet. Auch in den Tupfpräparaten fanden sich häufiger Mitosen als in jenen typischer Oligodendrogliome.

3. Tumoren des Ependyms

a. Ependymome

Das Untersuchungsgut enthielt zwölf Ependymome, von denen fünf den für diese Tumorart charakteristischen Aufbau mit kennzeichnenden kernfreien perivasalen Manschetten aufwiesen. Bei sieben weiteren Geschwülsten waren zusätzlich leichte bis kräftige regressive Veränderungen, unter anderem mit ausgedehnten Pseudocystenbildungen, vorhanden.

Die Tupfpräparate all dieser Tumoren waren zellreich. Sie enthielten isomorphe, oft dicht gelagerte Elemente und vereinzelt sogar kleine Zellverbände. Auffallend erschien, daß die Präparate dieser Geschwülste sehr blutreich waren.

Ihre Zellen hatten einen scharf begrenzten, meist länglichen oder ovalen, oft großleibigen Zellkörper. In anderen Tumoren herrschten Elemente vor, deren Zellsaum so schmal war, daß sie nacktkernig erscheinen konnten.

Die kleinen regelmäßig rundlich-ovalen Kerne waren meistens exzentrisch im Zelleib gelegen. Ihre Chromatinstrukturen waren feinkörnig; sie bildeten im Kernbinnenraum ein lockeres Netz mit ein bis zwei, gelegentlich auch mehreren grobkörnigen Chromozentren (s. Abb. 4). Die Kernhülle war scharf gezeichnet und mit einer Anlagerung von feinkörnigen Chromatinstrukturen versehen. Bei den Ependymomen weiblicher Patienten sah man immer wieder eine dreieckige oder grobschollige Chromatinverdichtung an der Kernhülle, die dem Sexchroma-

tin entsprach.

Nukleolen traten selten in Erscheinung. Sofern sie vorhanden waren, waren sie klein und oft in Nähe der Kernhülle gelegen. Perinukleolär erkannte man meistens ein bis zwei grobgranuläre Chromatinverdichtungen (s. Abb. 4).

Daneben gab es Tumoren, deren Zellkerne unregelmäßig gestaltet waren; neben rundlich-ovalen Exemplaren fanden sich hier oft auch spindelige Formen, sowie Kerne, die Einfaltungen und Einbuchtungen ihrer Membran aufwiesen. Das Chromatin dieser Kerne zeigte eine eigentümliche Anordnung: auf der Kernhülle lag es in wechselnd dichten, grobkörnigen oder scholligen Strukturen vor. Gleichzeitig fanden sich in der Nähe der Kernhülle granuläre oder fädige Kondensationen des Chromatins, während der restliche zentrale Anteil des Kernbinnenraumes nur einzelne fädige Strukturen aufwies und sonst optisch leer erschien (s. Abb. 4). In der Umgebung der meist kleinen Nukleolen, die gelegentlich auch in der Nachbarschaft von Kernbuchten zu finden waren, sah man mitunter verschmelzende granuläre oder schollige Chromozentren.

b. Anaplastische Ependymome

In den histologischen Schnitten der vier malignen Ependymome traf man in den zelldichteren Tumorabschnitten wiederholt auf Kernteilungsfiguren sowie auf Einzelzellnekrosen. Auch waren die Tumorzellen in wechselndem Ausmaß polymorph.

Auch im Tupfpräparat wiesen diese Geschwülste eine deutliche Kernpolymorphie auf. Neben einer erheblichen Anisokaryose fanden sich immer wieder ein oder mehrkernige Riesenzellen. Ihr Chromatin konnte sowohl grobkörnig bis schollig als auch fädig verdichtet sein, wobei die granulären und scholligen Verdichtungen in der Nähe der Kernhülle besonders deutlich in Erscheinung traten. Die meist nur kleinen, gelegentlich auch entrundeten Nukleolen zeigten in ihrer

Peripherie ein bis zwei oder auch mehrere, wechselnd grobschollige Chromozentren (s. Abb. 4).

Gelegentlich fanden sich auch stark vergrößerte Kerne mit Inklusionen, die von einer, der Kernhülle gleichenden, membranartigen Chromatinstruktur gegen den Kernbinnenraum abgegrenzt waren.

4. Wenig differenzierte und embryonale Tumoren

a. Glioblastome

Bei diesen zehn Geschwülsten handelte es sich um Tumoren, die histologisch als Glioblastoma multiforme klassifiziert worden waren. Sie zeichneten sich feingeweblich durch die für diese Geschwulstgruppe typische Pleomorphie aus, wobei wechselnd strukturierte und wechselnd zelldichte Tumorareale, zahlreiche Mitosen sowie pathologische Gefäße das Gewebsbild bestimmten.

Auch die zytologischen Präparate waren ausgesprochen zellreich; sie enthielten gleichzeitig reichlich nekrotisches Material und Blutbestandteile. Die Kerne der Tumorzellen waren in diesen Präparaten sehr polymorph. Sofern man einen Zelleib erkennen konnte, besaß dieser meist eine spindlige Gestalt.

Die Polymorphie der Zellen beruhte demnach vor allem auf der Vielgestaltigkeit ihrer Kerne und einer ausgeprägten Anisokaryose, wobei in einigen Tumoren sehr stark vergrößerte Kerne vorkamen. Die Gestalt der Kerne konnte rundlich bis oval sein, wobei sich an ihnen häufig durch Membraneinfaltungen bedingte Einkerbungen beobachten ließen. Gleichzeitig fanden sich öfters auch bohnenförmige, vielfach gelappte und mitunter bizarr gestaltete Zellkerne.

Der am häufigsten vertretene Typ des Zellkerns war mittelgroß. Er hatte eine zarte, aber scharf konturierte Kernhülle, die von regelmäßig verteilten, feinkörnigen Chromatinstrukturen besetzt war. Auch im Kernbinnenraum sah man gleichmäßig verteilte Strukturen,

die bei besonders lockeren Kernen eine netzartige Anordnung erkennen ließen. Meist fanden sich in diesen Kernen zwei bis drei, oft aber auch mehrere kleine Nukleolen, in deren Umgebung nicht immer grobkörnige oder schollige Chromatinverdichtungen vorhanden waren. In einigen dieser Kerne waren die Nukleolen deutlich vergrößert, teilweise entrundet und länglich ausgezogen. In anderen wiederum waren kleine Nukleolen zu sehen. Hier fanden sich etwas unregelmäßig verteilte Chromatinstrukturen mit grobkörnigen bis scholligen Chromozentren, auch in den zentralen Partien des Kernes (s. Abb. 5).

Andere Zellen besaßen wechselnd große Kerne, die gleichzeitig chromatindichter waren. Die deutlich vergröberte Kernhülle wies einen unregelmäßigen, granulierten Besatz von heteropyknotischen Chromatinstrukturen unterschiedlicher Dichte auf. Im Kern sah man eng und unregelmäßig gelagerte, unregelmäßig gestaltete, teilweise konfluierende, granuläre Chromatinstrukturen sowie vereinzelt auch wolkige Verdichtungen des Chromatins. Nukleolen ließen sich hier nur selten erkennen. Sie waren in der Regel klein und zeigten angelagertes, grobschol liges Chromatin, das sich mit fädigen Ausläufern in den restlichen Kernbinnenraum fortsetzen konnte.

Mehrkernige Riesenzellen ließen sich nur selten erkennen. Recht häufig hingegen kamen spindlig gestaltete Zellen vor, die neben ihren unterschiedlich großen, teils rundlichen, teils polymorphen Kernen auch ein bis zwei Karyomeriten enthielten.

Ferner sah man gelegentlich Zellen mit monströsen Riesenkernen, in denen sich häufig mehrere und/oder recht große zytoplasmatische Kerneinschlüsse beobachten ließen. Die Chromatinstrukturen solcher Kerne waren grobkörnig bis schollig, ihre Nukleolen nicht selten bizarr. Gelegentlich sah man Kernteilungsfiguren, die immer wieder pathologisch konfiguriert waren.

b. Medulloblastome

Das einzige Medulloblastom des Untersuchungsgutes war histologisch aufgebaut aus dichtgelagerten, häufig nacktkernig erscheinenden Zellen, die mitunter eine kammartige Anordnung zeigten. Herdförmig fanden sich gehäuft Kernpyknosen, Karyorrhexisfiguren und Kerntrümmer.

Die Tupfpräparate waren äußerst zellreich. Die Zellen lagen dabei überwiegend disseminiert, aber gelegentlich auch in kleinen nestförmigen Anhäufungen vor.

Ihre kleinen Kerne waren meist rund bis oval und zeigten immer wieder eine recht typische, karottenförmige Gestalt. Gelegentliche Membraneinfaltungen gaben diesen Kernen oft ein nierenförmiges Aussehen. Das Chromatin war zartkörnig, gleichmäßig verteilt und dicht gelagert; zuweilen kamen gleichzeitig auch etwas grobkörnigere Chromozentren vor. Daneben fanden sich selten Kerne mit lockeren Chromatinstrukturen, die eine zarte, angedeutet netzartige Anordnung aufwiesen. Nur in solchen Kernen konnte man ein bis zwei zarte Nukleolen mit angelagerten feinen Chromatingranula beobachten.

Auch in den Tupfpräparaten sah man häufig meist atypische Mitosen.

c. Cytostatisch und radiologisch behandelte Gliome

Bei vier Gliomen mit unbekannter ursprünglicher Differenzierung war eine kombinierte Cytostatikatherapie mit BCNU (Bis-chloroaethylnitrosourea)/Bleomycin - in einem Fall mit BCNU/CCNU (Chloroaethylcyclohexylnitrosourea) - und eine Telecobaltbestrahlung mit einer Gesamtdosis von je 64, 0 GyHD durchgeführt worden. Die Dadurch bedingten geweblichen Veränderungen ließen nur in einem der Fälle - es handelte sich dabei um ein anaplastisches Astrocytom - eine Zuordnung zu einer definierten Geschwulstform zu. Das Gewebsbild der anderen Geschwülste war charakterisiert durch polymorphe, recht

großleibige und gelegentlich auch fusiforme Zellen, sowie zum Teil ausgedehnte Nekrosen.

In den Tupfpräparaten zweier der Tumoren fiel vor allem das ausgiebige nekrotische Material auf, zwischen dem sich nur gelegentlich Gruppen von Tumorzellen fanden. Diese imponierten durch die ausgeprägte Polymorphie ihrer meist mittelgroßen bis großen Zellkerne. Die zahlreichen Membraneinfaltungen führten an vielen Kernen zu recht großen Einkerbungen; andere Kerne hatten eine mitunter mehrfach gelappte Form (s. Abb. 6). Neben gigantischen Zellkernen fanden sich auch zahlreiche Kerne mit kleinen und sehr kleinen Volumina, wodurch in diesen Präparaten eine ausgeprägte Anisokaryose zustande kam.

Das Chromatinmuster in den Kernen dieser zwei Tumoren entsprach weitgehend dem beim Glioblastoma multiforme beschriebenen. Die Tumorzellkerne enthielten regelmäßig Nukleolen, die unterschiedlich häufig stark vergrößert, gelegentlich entrundet, sowie des öfteren zu mehreren in einem Kern vorhanden waren (s. Abb. 6).

Die Riesenkerne ließen voluminöse Cytoplasmainklusionen erkennen, die von einer membranartigen Chromatinstruktur gegen den Kernbinnenraum abgegrenzt waren. Die multiplen Nukleolen dieser Kerne waren meist erheblich vergrößert und deformiert. Ein eindeutiges Muster war bei den dichtgelagerten Chromatinstrukturen oft nicht mehr auszumachen (s. Abb. 6).

Eine dritte Geschwulst unterschied sich deutlich von den anderen beiden nach der Therapie nicht mehr klassifizierbaren Tumoren. Die zellreichen Imprints enthielten weitgehend nacktkernige Elemente. Auffallend an ihnen waren die ausgeprägten Formunregelmäßigkeiten der kleinen bis mittelgroßen, rundlich-ovalen bis länglich gebogenen oder gelappten Kernen, die teilweise bizarre Gestalten angenommen hatten.

Ihre Kernstrukturen waren grobkörnig bis schollig verdichtet; die

Nukleolen waren in diesen Kernen kaum einmal zu beobachten. Seltener fanden sich einmal Kerne mit einem lockeren, feingranulären Chromatin und ein bis zwei deutlich prominente Nukleolen. Riesenkerne kamen nur selten vor, Mitosen waren gelegentlich zu beobachten.

Das eingangs erwähnte anaplastische Astrocytom unterschied sich wenig von den Zell- und Kernformen, die unter den anaplastischen Astrocytomen beschrieben wurden. Es ließen sich im Gegensatz dazu immer wieder Mitosen nachweisen, auch fanden sich recht häufig Einzelzellnekrosen.

d. Nicht näher klassifizierbare Gliome

In drei Fällen war histologisch eine Artdiagnose nicht möglich gewesen. Bei dem Untersuchungsmaterial handelte es sich in zwei Fällen um bioptisches, in einem anderen Fall sowohl um bioptische als auch autoptische Gewebsproben.

Bei einer der Geschwülste fanden sich in den Imprints vorwiegend Elemente mit einem distinkten Zelleib und rundlich-ovalen Kernen. In einigen Arealen ließen sich großleibige Zellen beobachten, in der Regel mit einem, nicht selten auch mit zwei, meist peripher gelegenen Kernen. Das Chromatin bestand aus regelmäßig verteilten, dicht gelagerten, feinkörnigen Strukturen und einzelnen etwas gröberen oder gelegentlich auch scholligen Verdichtungen. Nur bei einzelnen Kernen waren ein bis zwei Nukleolen zu beobachten. Mitosen kamen in den Präparaten nur selten vor.

Eine zweite Geschwulst, die als malignes, kleinzelliges, nicht näher klassifizierbares Gliom diagnostiziert wurde, wies Zellen mit einem kleinen distinkten, gut abgrenzbaren Zellkörper auf. Die Chromatinstrukturen der rundlichen Kerne ließen eine deutliche granuläre Kondensation in der Nähe der Kernhülle und - meist schollig oder schalenförmig - in der Umgebung der Nukleolen erkennen. Bei einzelnen

Kernen mit membranständigen, unregelmäßig grobkörnigen Chromatinverdichtungen erschien der Kernbinnenraum optisch weitgehend leer. Mitosen fanden sich nur gelegentlich, Kernpyknosen und Einzelzellnekrosen hingegen häufiger.

In einem dritten Fall - bei dem bioptisches und autoptisches Material vorlag - wurde histologisch ebenfalls ein kleinzelliges, malignes Gliom diagnostiziert. In den Tupfpräparaten fanden sich teils kleine Zellen mit einem deutlichen Cytoplasmasaum, teils aber auch nacktkernig erscheinende Elemente. Die Kerne waren regelmäßig oval und wiesen lockere, gleichmäßige feingranuläre Chromatinstrukturen auf. Die Kernhülle erschien durch einen dichten Chromatinbesatz verbreitert. An einzelnen Stellen konnten im Kern grobkörnige Verdichtungen beobachtet werden. Die nur selten erkennbaren Nukleolen waren meist peripher gelagert und zeigten grobkörnige, oft auch fädige Chromatinverdichtungen in ihrer Umgebung. Mitosen konnten, im Unterschied zu den histologischen Präparaten, nicht nachgewiesen werden.

5. Tumoren der intrakraniellen Nervenscheiden und Meningen

a. Neurinome

Der histologische Aufbau der sechzehn Neurinome (Neurilemmoma nach WHO, 1980) zeigte zum überwiegenden Teil mehr oder weniger ausgedehnte faszikuläre Partien, in denen die Zellkerne recht häufig eine palisadenartige Anordnung erkennen ließen. Regressive Veränderungen - wie z.B. Hyalinisierungen und Verfettungen waren in neun der Geschwülste in stärkerem Umfang vorhanden.

Die Tupfpräparate dieser Tumoren waren sehr zellarm. Sie enthielten in der Regel nur vereinzelte disseminiert gelegene, spindelige Zellen, die meist nacktkernig erschienen. Ihre ovalen oder stäbchenförmigen Kerne waren meistens regelmäßig gestaltet. Gelegentlich

jedoch konnten ihnen Membraneinfaltungen eine etwas unregelmäßige Form verleihen oder als kanälchenartige Strukturen imponieren. Die zarte Kernhülle trat durch einen feinkörnigen Chromatinbesatz deutlich hervor. Einzelne Kerne in den Tumoren weiblicher Patientinnen gaben eine membranständige, grobkörnig-eckige Chromatinverdichtung zu erkennen, die nach Gestalt und Position einem Barr-Körperchen entsprach.

Im Kernbinnenraum waren die feinkörnigen, nicht recht scharf begrenzten, heteropyknotischen Chromatinstrukturen regelmäßig und locker verteilt, wobei in einigen Kernen dabei ein lockeres Chromatinnetz in Erscheinung treten konnte. Zusätzlich kamen in diesen Kernen auch etwas gröbere und regelmäßig verteilte Granula vor. Der verbleibende Kernbinnenraum erschien optisch leer.

In der Regel fanden sich in diesen Kernen ein bis zwei zarte und runde Nukleolen, die mitunter auch einmal entrundet sein konnten. Perinukleolär sah man einzelne, gelegentlich auch einmal etwas gröbere Chromatinstrukturen (s. Abb. 7).

Daneben ließen sich in ein und derselben Geschwulst auch unregelmäßig konturierte Kerne unterschiedlicher Volumina nachweisen, wobei die größeren Kerne öfter Membraneinfaltungen aufwiesen als kleine Exemplare. Ihre Chromatinstrukturen waren dichter und deutlich vergröbert. Ihre Nukleolen konnten vergrößert und entrundet sein, während sie in anderen Fällen nicht zu erkennen waren.

Die langgestreckten Kerne waren in der Regel chromatindichter als die rundlichen Exemplare. Sie besaßen sehr dicht gelagerte, gleichmäßig angeordnete Chromatinstrukturen, zwischen denen ein Nukleolus nicht zu erkennen war. Kerninklusionen, die als homogen eosinophile Gebilde erschienen und von einer, der Kernhülle gleichenden, membranartigen Chromatinstruktur gegen den Kernbinnenraum abgegrenzt waren, kamen insgesamt recht selten vor; in einzelnen Tumoren allerdings wurden sie etwas häufiger beobachtet.

b. Meningeome

Von den 29 untersuchten Meningeomen entsprachen 14 dem endotheliomatösen, 7 dem fibromatösen Typ, während 5 Mischformen darstellten. 3 der Meningiome fielen durch groß- und polymorphzellige Elemente auf, ohne daß sie histologisch als atypisch einzustufen waren.

Die endotheliomatösen Meningeome besaßen fast ausschließlich mäßig große, runde bis rundlich-ovale Kerne. Ihre Kernhülle hatte einen fein- bis grobkörnigen, leicht unregelmäßig erscheinenden Chromatinbesatz, wobei sich immer wieder auch einzelne feinschollige Strukturen finden ließen. In locker strukturierten Kernen waren die feingranulierten Chromatinstrukturen zu einem Netzwerk angeordnet, in dem gelegentlich ein oder zwei grobkörnige Chromozentren vorkamen. Die Areale zwischen dem weitmaschigen Chromatinnetz erschien optisch leer. In der Regel fanden sich in den Kernen ein bis zwei kleine, oft randständige Nukleolen mit einem nicht immer vorhandenen, grobkörnigen, perinukleolären Chromozentrum (s. Abb. 8).

Daneben ließen sich auch chromatindichtere Kerne beobachten mit einem gleichmäßig verteilten, grobgranulären bis scholligen Chromatin, wobei zusätzlich in einzelnen Kernen auch etwas unscharf begrenzte wolkige Verdichtungen des Chromatins vorkommen konnten. In solchen Kernen war nur gelegentlich ein Nukleolus zu erkennen.

Bei den fibromatösen Meningeomen herrschten länglich-ovale Zellkerne vor. Ihre feinkörnigen Chromatinstrukturen waren gleichmäßig verteilt und enger gelagert, so daß diese Kerne insgesamt etwas dichter erschienen, als die der endotheliomatösen Meningeome (s. Abb. 8).

Die Zellkerne der Meningeome wiesen ohne Unterschied ihrer histologischen Architektur oft Membraneinfaltungen auf, deren Häufigkeit von Geschwulst zu Geschwulst allerdings unterschiedlich war. Ebenso ließen sich häufig zytoplasmatische Kerninklusionen beobachten. In den Fällen, in denen histologisch groß- und polymorphkernige Tumorzellen aufgefallen waren, lag auch zytologisch eine ausgeprägte Kernpolymorphie vor, wobei stark vergrößerte rundlich-ovale Kerne

mit mehreren Kerneinschlüssen vorkamen. Die Nukleolen waren in diesen Kernen deutlich vergrößert und entrundet.

Schließlich konnten in den Tupfpräparaten der Meningeome immer wieder einmal kleine Zellnester, zwiebelschalenartig geschichtete Zellansammlungen, sowie seltener auch Psammomkörper gesehen werden.

6. Germinative Tumoren

a. Germinom

Histologisch entsprach diese Geschwulst dem sogenannten Pinealom vom anisomorphen Typ der älteren Nomenklatur (ZÜLCH, 1951; Germinom nach WHO, 1980).

Die Imprintpräparate waren sehr zellreich und enthielten zwei unterschiedliche Zellformen. Dabei handelte es sich einmal um sehr dicht gelagerte großleibige Zellen, zum anderen um disseminiert gelegene kleine, des öfteren nacktkernig erscheinende Elemente.

Die Kerne der erstgenannten großleibigen Zellen waren mittelgroß und besaßen eine runde bis leicht ovale Form. Abweichungen von dieser Form waren selten; nur gelegentlich ließen sich auch gelappte Kerne, sowie hin und wieder solche mit Membraneinfaltungen erkennen. Die Chromatinstrukturen dieser Kerne waren in einigen Exemplaren locker, in anderen dicht gelagert. Die erstgenannten Kerne wiesen gleichmäßig verteilte feingranulierte, scharf begrenzte Strukturen auf, die auch manchmal in besonders stark aufgelockerten Kernen eine netzartige Anordnung entstehen lassen konnten. Ab und an sah man zusätzlich auch fädige Strukturen. Die zarte Kernhülle zeigte einen diskreten feinkörnigen Chromatinbesatz.

Die Nukleolen waren in diesen Kernen durchwegs prominent. Die meist großen, zum Teil entrundeten und ausgezogenen Kernkörperchen kamen oftmals zu mehreren in einem Zellkern vor. Sie zeigten in ihrer Peri-

pherie häufig schmales, schalenförmig verdichtetes Chromatin oder auch ein bis zwei grobkörnige, heteropyknotische Strukturen.

In jenen großleibigen Zellen, deren Kerne verdichtete Chromatinstrukturen aufwiesen, besaßen diese gleichzeitig oft auch ein geringeres Volumen. Ihr grobgranuläres bis scholliges Chromatin war nicht mehr so gleichmäßig verteilt wie bei der zuerst beschriebenen Kernform. Die Kondensation des Chromatins war dabei perinukleolär und an der Kernhülle besonders ausgeprägt, wodurch diese verbreitert erschien. Die in diesen Kernen sehr kleinen Nukleolen hoben sich von dem verdichteten perinukleolären Heterochromatin nur recht wenig ab (s. Abb. 9).

Die zweite Zellform bestand aus kleinen dunkelkernigen Zellen, die in Größe und Aussehen an Lymphozyten erinnerten. Ihre Chromatinstrukturen bestanden aus dicht und regelmäßig gelagerten scholligen Strukturen, die nur von schmalen, hellen Karyoplasmastreifen voneinander getrennt waren (s. Abb. 9 rechts oben).

Kernkörperchen ließen sich in diesen Zellen nicht erkennen.

IV. BESPRECHUNG

In den vorgelegten imprintzytologischen Untersuchungen waren - wie meistens bei zytologischen Untersuchungen - die Befunde an den Zellkernen von ausschlaggebender Bedeutung. Andere zelluläre Merkmale traten demgegenüber bei der Beurteilung der Tupfpräparate in den Hintergrund. Als Ausnahme hiervon ist die Kern-Plasmarelation zu nennen, die bei extremer Verschiebung zum Auftreten sogenannter nackter Kerne in zytologischen Präparaten führen kann (u.a. NIEBURGS, 1967; KOSS, 1968; TAKAHASHI, 1971; MÜLLER, 1981). Auch architektonische Merkmale, wie sie sich durch Anordnung oder Lagerung der Tumorzellen ergeben können, spielten bei den meisten der untersuchten intrakraniellen Tumoren keine Rolle. Allein bei Germinom, Medulloblastom und Meningeomen fanden sich für diese Geschwülste recht charakteristische nestförmige oder wirbelartige Anhäufungen von Zellen. Bei Meningeomen kamen mitunter, die für diese Tumoren typischen Psammomkörper vor.

Die imprintzytologischen Untersuchungen der verschiedenartigen intrakraniellen Tumoren haben mannigfache Befunde an den Zellkernen erbracht, die deren Gestalt, deren Größe und deren Chromatinstrukturen, aber auch das Aussehen ihrer Nukleolen betrafen. All diese Befunde lassen sich karyologisch zunächst einmal allgemeinen, zum anderen jeweils tumorspezifischen Phänomenen zuordnen.

Allgemeine karyologische Phänomene in Tumorzellen

In allen untersuchten differenzierten Tumoren fanden sich Zellen, deren Kerne die für sie jeweils charakteristischen Chromatinstrukturen in Zuständen unterschiedlicher Kondensation und Dekondensation zeigten. Hand in Hand hiermit gingen Änderungen der Kernvolumina und der Nukleolengröße dergestalt, daß Zellkerne mit aufgelockerten, vorwiegend isopyknotischen Chromatinstrukturen größere Volumina und prominentere Nukleolen aufwiesen, als Zellkerne mit verdichteten,

vorwiegend heteropyknotischen Strukturen. Hierbei handelt es sich um fundamentale Reaktionsformen, die sämtlichen Chromatinsorten eigen sind (ALTMANN, 1973; ALTMANN und MÜLLER, 1973) und die daher auch in Zellkernen differenzierter Neubildungen erkennbar werden können.

Die in Tumorzellkernen auftretenden Chromatinverdichtungen verdanken ihre Entstehung verschiedenartigen Voraussetzungen. Bei einem Teil der kleinen heteropyknotischen Strukturen dürfte es sich um Sammelchromozentren handeln, die in polyploiden Zellen durch Fusion heterochromatischer Chromosomenstrecken gebildet werden (z.B. SANDRITTER et al., 1965; WIED et al., 1966; WAGNER et al., 1971; MÜLLER und NAUJOKS, 1975). Ferner stellen die in solchen Zellformen vorkommenden Aneuploiden, wie auch strukturell abnorme Chromosomen (z.B. WAKONIG-VAARTAJA und KIRKLAND, 1965; CONON, 1967; MARK et al., 1970; MARK, 1971) eine weitere Voraussetzung für die Entstehung heteropyknotischer Chromatinstrukturen dar.

Der wesentlich entscheidende Vorgang jedoch, der die Eigenart der atypischen Zelle und gleichzeitig das Strukturbild ihres Kernes bestimmt, liegt häufig in der irreversiblen Kondensation ursprünglich entfalteter isopyknotischer Chromosomenareale (HARBERS und SANDRITTER, 1968), was genphysiologisch zu Funktionseinschränkungen und strukturell zum Verlust des organspezifischen Kernbildes führt. Hyperheterochromasien dieser Art sind also morphologischer Ausdruck eines zellulären Differenzierungsverlustes und daher für viele Tumorzellen kennzeichnend (MÜLLER, 1972; ALTMANN, 1973; ALTMANN und MÜLLER, 1973).

Die schwankenden Kernvolumina in ein und demselben Tumor und die dadurch entstehende Anisokaryose sind fast ausschließlich Folgen unterschiedlicher Ploidiestufen. Unerheblich sind in diesem Zusammenhang jene Volumenzunahmen der Kerne, die durch eine Dekondensation ursprünglich heteropyknotischer Chromosomenstrecken,

etwa wie bei einer funktionellen Kernschwellung, zustande kommen. Dies gilt auch für solche Größenzunahmen, die auf prämitotische Strukturreduplikationen zurückgehen und die bis zum doppelten Volumen des Ausgangskernes führen. Die Entstehung polyploider Großkerne beruht in Tumoren praktisch nur auf gestörten Mitosen, bei denen die gespaltenen, mehr oder weniger auseinandergewichenen Teilungschromosomen sekundär in einen einheitlichen Kern zusammengeführt werden (ALTMANN, 1973; ALTMANN und MÜLLER, 1973).

Durchflußzytophotometrische DNS-Messungen haben hierfür auch in Hirngeschwülsten die von anderen Tumorarten bereits bekannten Verhältnisse aufgezeigt (z.B. HOSHINO et al., 1976, 1978; FREDERIKSEN et al., 1978, 1979; KAWAMOTO et al., 1979; DE REUCK et al., 1979, 1980). So ließen die benignen intrakraniellen Tumoren, mit Ausnahme der Meningeome, hierbei im Histogramm eine große diploide Spitze (G_1-Zellen) und nur einen kleinen tetraploiden Gipfel erkennen, welcher G_2-Zellen zugeordnet und als Hinweis auf eine leichte proliferative Aktivität der untersuchten Zellpopulationen interpretiert wurde (FREDERIKSEN et al., 1978). Bei den malignen Gliomen und Paragliomen ließ sich je nach Geschwulstart neben einem diploiden Gipfel auch ein jeweils unterschiedlich hoher tetraploider Gipfel nachweisen, in dem sicherlich neben einer Fraktion prämitotischer G_2-Zellen auch maligne tetraploide Zellen vermutet werden können (FREDERIKSEN, 1978; HOSHINO et al., 1978; KAWAMOTO et al., 1979). In den Untersuchungen von KAWAMOTO et al. und HOSHINO et al. fanden sich außerdem in einzelnen Fällen Hinweise auf Aneuploiden.

Ebenso wie die durch eine Polyploidie bedingten Kernvergrößerungen, beruhen auch Anomalien der Kerngestalt auf Mitosestörungen (KLINGE, 1973). Dies gilt sowohl für unregelmäßig gestaltete und lobulierte Kerne, wie auch für solche, die Einbuchtungen oder "Kanäle" aufweisen (COTTIER, 1980). Darüber hinaus sind gestörte Mitosen (SCHRÖDER et al., 1971; FABIANI, 1977) auch die häufigste Ursache mehr-

kerniger Zellen in Tumoren, wobei die einzelnen Kerne solcher Zellen ganz unterschiedliche Volumina aufweisen und gelegentlich - in Karyomeriten - nur aus wenigen Chromosomen bestehen können. Durch das Zusammenfließen der zunächst partiell oder vollständig voneinander getrennten Kerne - Teilkerne - können Anteile des Zytoplasmas in den sich neubildenden Einheitskern eingeschlossen werden: Auf diese Weise entstehen - wie auch tierexperimentell dargelegt (ALTMANN und HAUBRICH, 1965) - intranukleäre Zytoplasmaeinschlüsse, die sogenannten indirekten Kerneinschlüsse.

Karyologische Merkmalskombinationen in differenzierten hirneigenen Tumoren

Neben derartigen allgemein-karyologischen Phänomenen fanden sich in den Zellkernen auch solche, die - in bestimmten Kombinationen - jeweils für die verschiedenen Tumortypen kennzeichnend waren (LÖW und MÜLLER, 1981). Diese typenspezifischen karyologischen Merkmalskombinationen setzen sich zusammen aus morphologischen Eigenheiten, welche die Kerngestalt, die Chromatinstruktur und die Nukleolen betreffen. Mit Hilfe solcher Merkmalskombinationen gelingt es einmal die differenzierten hirneigenen Tumoren karyologisch voneinander zu unterscheiden. Gleichzeitig ist es möglich, die anaplastischen Varianten differenzierter Gliome als solche zu erkennen und ferner diese von wenig oder völlig undifferenzierten malignen neuroektodermalen Tumoren, also Glioblastomen und Medulloblastomen zu trennen. Desweiteren kann man aufgrund der karyologischen Merkmalskombinationen nicht nur hirneigene Neubildungen von Tumoren unterscheiden, die sich von Zellen der intrakraniellen Nervenscheiden oder Meningen ableiten, sondern auch diese selbst untereinander differenzieren.

Tumoren der Astrocyten

Die Tumoren der Astrocyten zeichneten sich durch Kerne aus, die meistens eine rundlich-ovale, gelegentlich auch eine nierenförmige Gestalt aufwiesen. Sie besaßen granuläre Chromatinstrukturen, die

häufig feinkörnig und gleichmäßig verteilt waren, im Kerninnenraum aber auch netzförmig und an der Kernmembran perlschnurartig angeordnet sein konnten (s. Abb. 1). Die in solchen Kernen vorkommenden zwei oder drei kleinen Nukleolen waren von einzelnen gröberen Chromatingranula flankiert. In anderen Kernen mit grobkörnigen Chromatinstrukturen hingegen ließen sich keine Nukleolen ausmachen (s. Tab. II). Karyologische Unterschiede zwischen den einzelnen Unterformen der differenzierten Astrocytome haben sich nicht erkennen lassen.

Die anaplastischen Tumorvarianten hingegen unterschieden sich durch Form- und Volumenschwankungen der Kerngestalt sowie den grobgranulär bis schollig verdichteten Chromatinstrukturen. Nukleolen waren nur noch selten zu erkennen (s. Tab. III). Die Zunahme der Polymorphie und Anisokaryose deuten auf eine maligne Entartung hin. Das gesamte Erscheinungsbild läßt aber trotzdem die starke Pleomorphie, wie sie bei dem Glioblastoma multiforme nachzuweisen ist, vermissen; auch sind die Kerne bei den anaplastischen Astrocytomen insgesamt kleiner und chromatindichter, im Gegensatz zu den großen überwiegend granulären Kernen der Glioblastome.

Das einzige Astroblastom des eigenen Untersuchungsgutes unterschied sich karyologisch sowohl von den differenzierten als auch von den anaplastischen Astrocytomen (MC MENEMEY, 1960; PIERSON, 1964; YASHON et al., 1972; WATSON et al., 1977). Hierzu paßt, daß diese Tumoren je nach ihrer zellulären Zusammensetzung den Malignitätsgraden II bis IV der WHO zugeordnet werden, wodurch ihre zwitterhafte Dignität deutlich zum Ausdruck kommt (ZÜLCH, 1951; PENFIELD, 1965; RUSSEL et al., 1977; WHO, 1980). Die Zellkerne des Astroblastoms unterschieden sich deutlich von denen der Astrocytome durch Größen und Formschwankungen, in denen - ebenso wie in den zytoplasmatischen Kerneinschlüssen (vgl. ROBERTSON et al., 1965; SUMI et al., 1971) - Hinweise auf Mitosestörungen zu erblicken sind. Ihr fein- bis grobkörniges Chromatin war dicht gelagert, aber gleichmäßig

verteilt. Nukleolen ließen sich dementsprechend seltener als bei differenzierten, aber häufiger als bei anaplastischen Astrocytomen nachweisen. Hier ist die Großzahl der Kerne chromatindicht mit grobkörnigen, unregelmäßig verteilten, dichtgelagerten Strukturen versehen.

Tumoren der Oligodendroglia

Die Tumoren der Oligodendroglia sind imprintzytologisch charakterisiert durch Zellen, deren Kerne häufig infolge nasenartiger oder kolbenförmiger Protuberanzen unregelmäßige Konturen aufweisen (s. Abb. 3). Gleichzeitig trifft man recht regelmäßig auf Tumorzellen, die Karyomeriten enthalten. Auch hierbei handelt es sich um Zeichen von Mitoseablaufstörungen, wobei die Ursache der Formveränderungen wohl auch in der Verschmelzung eines Kerns mit den Karyomeriten zu suchen ist (ALTMANN und HAUBRICH, 1965). Das Chromatinbild der Tumorzellkerne wird bestimmt durch meist drei bis vier gröbere, unregelmäßig verteilte Chromozentren, die in voluminöseren Kernen in größerer Zahl vorkommen und die von gleichmäßig angeordneten feinkörnigen, zum Teil auch netzförmig-fädigen Chromatinstrukturen umgeben werden. Nukleolen sind nicht regelmäßig erkennbar: in kleinen Kernen und in solchen mit verdichteten Kernstrukturen fehlen sie meistens, in größeren Kernen hingegen werden in der Regel zwei bis drei kleine Nukleolen beobachtet (s. Tab. II). Auch MC MENEMEY (1960) hebt hervor, daß die Kernform bei den Oligodendrogliomen und die Tatsache, daß sie oft nacktkernig erscheinen, bei der Differenzierung von malignen Lymphomen hilfreich sein kann; auch konnten die beschriebenen Eigentümlichkeiten der Kerngestalt weder bei Astrocytomen noch Germinom beobachtet werden.

Die drei im vorliegenden Untersuchungsgut histologisch als anaplastische Oligodendrogliome klassifizierten Hirntumoren unterschieden sich imprintzytologisch nur in einem Fall von den differenzierten Oligodendrogliomen und zwar durch vergrößerte Kernvolumina, auf-

gelockerte Chromatinstrukturen, prominente Nukleolen sowie gehäufte Mitosen (s. Tab. III). Die größere Mitosehäufigkeit solcher Tumoren dürfte für sich allein von geringerer Aussagekraft sein (DE REUCK et al., 1980), da sie von Tumorareal zum anderen erheblich schwanken kann (RUBINSTEIN, 1972) und daher in Tupfpräparaten nicht in Erscheinung zu treten braucht.

Tumoren des Ependyms

Die oft kaum von normalen Ependymzellen zu unterscheidenden Zellelemente (WATSON et al., 1977) lagen in den Imprints des öfteren in kleinen, nestförmigen Anhäufungen vor. Sie haben meist kleine, regelmäßige, rundlich-ovale Kerne, die, soweit die Zellelemente nicht nacktkernig erscheinen, exzentrisch im Zelleib gelegen sind (s. Abb. 4). Die Chromatinstrukturen sind feinkörnig und können ein lockeres Netz mit zwei bis drei, öfters auch mehreren grobkörnigen Chromozentren bilden. Bei einer Verdichtung des Chromatins ist deutlich seine Kondensationstendenz an der Kernhülle und in der Umgebung des oft randständigen Nukleolus festzustellen. Diese Veränderungen lassen eine deutliche Abgrenzung zu den etwas größeren Kernen der Astrocytome zu (s. Tab. II).

Blepharoplasten konnten keine gesehen werden (vgl. JANE et al., 1969; YASHON et al., 1972) - dazu wären unter lichtmikroskopischen Bedingungen auch Spezialfärbungen erforderlich gewesen (ZÜLCH, 1951; RUSSEL et al., 1977).

Anaplastische Ependymome zeigen neben ihrem Zell- und Kernpolymorphismus (s. TAKAHASHI, 1971; RUBINSTEIN, 1972) - ähnlich wie bereits bei den anaplastischen Astrocytomen beschrieben - eine markante Vergröberung ihrer Kernstrukturen, die jetzt grobkörnig bis schollig, zum Teil auch fädig verdichtet sind. Nukleolen werden recht häufig erkennbar, desgleichen Hinweise auf Mitosestörungen, die sich in Form von zytoplasmatischen Kerneinschlüssen sowie an mehrkernigen Zellen zu erkennen geben (s, Tab. III).

Tab. II Karyologische Merkmalskombinationen in differenzierten hirneigenen Tumoren

Tumoren	Kerngestalt		Chromatinstruktur			Nukleolus		
	Form	Volumen	granulär	schollig	fädig	Form	Volumen	Zahl
Astrocytome	rund, oval	klein - mittel	+/++	-	-	rund	klein	2-3
	nierenförmig	gering schwankend	+++	+	-	-	-	-
Oligodendrogliome	rund, unregelmäßig	klein	++	++	-	rund	klein	0/2-3
Ependyme	rund - oval	klein	+/+++	-	++	rund	sehr klein	0/2-3

+ = zart ++ = mittel +++ = grob

Tab. III Karyologische Merkmalskombinationen in anaplastischen hirneigenen Tumoren

Tumoren	Kerngestalt		Chromatinstruktur			Nukleolus		
	Form	Volumen	granulär	schollig	fädig	Form	Volumen	Zahl
anaplastische Astrocytome	rund, oval unregelmäßig	schwankend	+++	++	-	(rund)	(klein)	0(1-3)
anaplastische Oligodendrogliome	rund-unregelmäßig	klein - mittel	++	++	-	rund	klein	0/2-3
anaplastische Ependymome	rund, unregelmäßig	mittel - groß, stark schwankend	+++	+++	++	gelegentlich entrundet	klein	2-3

+ = zart ++ = mittel +++ = grob

Zu den karyologischen Befunden paßt, daß anhand von DNS-Bestimmungen bei malignen Ependymomen poly- und aneuploide Zellpopulationen nachgewiesen worden sind (W.MÜLLER et al., 1977).

Die Verdichtungstendenz des Chromatins an der Kernhülle und Nukleolen und seine eher fädig-strähnige Kondensation sind ein hilfreiches Indiz bei der Abgrenzung von Glioblastomen, deren Kerne nicht selten unregelmäßig angeordnete granulär und schollige Chromatinstrukturen besitzen.

Wenig differenzierte und embryonale Tumoren

In der Gruppe der wenig differenzierten und embryonalen Tumoren verdient in erster Linie das Glioblastom Beachtung. Es zeichnet sich in den Tupfpräparaten durch alle zytologischen Kennzeichen einer malignen Geschwulst aus, die in diesem Ausmaß bei keinem anderen anaplastischen Hirntumor beobachtet wurde. Gleichzeitig fanden sich in den Kernen variable Chromatinmuster, wobei granuläres Chromatin unterschiedlicher Korngröße neben wolkigen Chromatinverdichtungen, ferner fädigen und scholligen Strukturen in wechselnd dichten Lagerungen vorkommt. Die Kombination aus markanter Anisokaryose, Pleomorphie der Kerne, den besonders augenfällig vergrößerten, entrundeten Nukleolen, sowie gleichzeitig wechselnden, vorwiegend granulären Chromatinstrukturen ist für multiforme Glioblastome charakteristisch (Abb. 5). Andererseits wird imprintzytologisch immer dann der Verdacht auf ein Glioblastom geäußert werden müssen, wenn neben den Zellen eines anaplastischen Glioms gleichsam "tumorfremde" atypische Zellen auftauchen.

Insgesamt decken sich die Befunde in den eigenen Präparaten, auch was die Verteilungsmuster der Chromatinstrukturen anbelangt, weitgehend mit den zytologischen Untersuchungen anderer Autoren (u.a. STOCHDORPH, 1951; MC MENEMEY, 1960; JANE et al., 1969; TAKAHASHI, 1971; RUBINSTEIN, 1972; YASHON et al., 1972; GERSTNER, et al., 1977; RUSSEL et al., 1977; WATSON et al., 1977; JELLINGER, 1978).

Ganz ähnliche zytologische Bilder wie bei multiformen Glioblastomen können allerdings auch dann entstehen, wenn Hirntumoren radiologisch und/oder cytostatisch behandelt worden sind. Hierbei treten mitunter besonders große, monströse Kerne auf (s. Abb. 6), die ihrerseits als Hinweis auf eine vorangegangene Therapie dienen können (GERSTNER et al., 1977). Die Zuordnung solcher behandelter Gliome zu ihrem ursprünglichen Tumortyp war besonders problematisch und in einigen Fällen nicht möglich. Durch die Therapie war es zu einer Verfremdung der histologischen Textur und zu einer Verwilderung des Zellbildes gekommen; Veränderungen, die nach entsprechender Behandlung auch bei anderen Tumoren allgemein bekannt sind (GERSTNER et al., 1977). Dennoch fanden sich imprintzytologisch in einigen Fällen Hinweise, die eine Klassifikation als ursprüngliche Glioblastome bzw. als anaplastisches Astrocytom zuließen.

Die Beobachtungen bei dem einzigen Medulloblastom, das für eine Untersuchung zur Verfügung stand, decken sich weitgehend mit den Befunden anderer Autoren (u.a. MC MENEMEY, 1960; BISCHOFF, 1964; TAKAHASHI, 1971; YASHON et al., 1972; WATSON et al., 1977; MÜLLER und DOMMASCH, 1980). Die Tumorzellen besitzen recht kennzeichnende kleine, plump-ovale Zellkerne mit dichtgelagertem, feingranulären Chromatin, zwischen denen dichtere Chromozentren gelagert sind. Ein bis zwei zarte Nukleolen waren nur in größeren Kernen mit etwas aufgelockertem Chromatin zu beobachten. Die Zellen dieser sogenannten embryonalen Geschwülste besitzen aufgrund der geschilderten karyologischen Merkmalskombinationen ein derart charakteristisches Aussehen, daß sie mit keinen Zellen anderer intrakranieller Tumoren verwechselt werden können.

Zu erwähnen ist, daß im Gegensatz zu den Quetschpräparaten (u.a. MC MENEMEY, 1960; YASHON et al., 1972) in den Tupfpräparaten dieser Geschwulstart keine rosettenförmige Anordnung der Zellen zu erkennen waren, wenngleich gelegentlich kleine, nestförmige Anhäufungen von Tumorzellen vorkamen (TAKAHASHI, 1971; WATSON et al., 1977).

Tumoren der intrakraniellen Nervenscheiden und der Meningen

Die Tumorzellen der intrakraniellen Nervenscheiden sind gekennzeichnet durch längsovale Kerne. Ihr feinkörniges Chromatin ist gleichmäßig und locker im Kernbinnenraum und an der Kernmembran verteilt. Seltener zeigt es eine netzförmige Anordnung oder einzelne gröbere granuläre Strukturen. Die ein bis zwei zarten Nukleolen werden von ein bis zwei kleinen Chromozentren flankiert (Abb. 7).

In den Tupfpräparaten der fasciculären Neurinome fand sich - als Folge der dadurch bedingten schlechten Desquamationstendenz - nur recht wenig Zellmaterial, das dann meistens in kleinen Zellverbänden vorlag. Bei vorwiegend retikulär strukturierten Tumorformen waren die Präparate hingegen zellreicher. Hier herrschten meist nacktkernige Zellelemente mit rundlichen oder auch unregelmäßig gestalteten Kernen vor. Bei dem überwiegenden Teil der Neurinome enthielten die Imprints beide Zellformen, was die histologische Textur der meist fibrillär-retikulären Mischformen dieser Tumoren (Gewebstyp "A" und "B") gut widerspiegelt (ZÜLCH, 1951; JANE et al., 1969; RUBINSTEIN, 1972; YASHON et al., 1972).

Die Tumoren der Meningen traten im eigenen Untersuchungsgut häufiger als endotheliomatöse, seltener als fibromatöse Meningeome auf.

Die endotheliomatösen Meningeome besaßen rundlich-ovale Kerne, welche nicht selten runde, scharf begrenzte zytoplasmatische Kerneinschlüsse aufwiesen. Die fibromatösen Meningeome hingegen zeigten im Tupfpräparat entsprechend ihrem feingeweblichen Bild längsovale Zellkerne, an denen immer wieder Membraneinfaltungen erkennbar wurden. Kerneinschlüsse wie Kernfalten stellen dabei auch in solchen Fällen Hinweise auf Mitosestörungen dar. Kerngrößenschwankungen waren bei den endotheliomatösen Formen viel stärker ausgeprägt als bei den fibromatösen Tumorvarianten.

Imprintzytologisch ließen sich die Zellen von Tumoren der Nerven-

scheiden von solchen Meningen vornehmlich aufgrund ihrer unterschiedlichen Kerngestalt unterscheiden. Kernfalten in längsovalen Zellkernen stellen dabei einen wertvollen Hinweis auf ein fibromatöses Meningeom dar und machten gleichzeitig ein Neurinom wenig wahrscheinlich. Diese karyologischen Eigenheiten können von Wichtigkeit werden bei der Differentialdiagnose sogenannter Kleinhirnbrückenwinkeltumoren, bei denen es sich häufig um Neurinome des Nervus acusticus, nicht selten aber auch um Meningeome handelt. ALHASSAN et al. (1977) haben durch Nachweis u.a. von Zellwirbeln (in 100% der Meningeome), soliden Nestern (87%), Kerneinschlüssen (55%) und Psammomkörpern (26%) eine zytologische Typendiagnostik entwickelt, die im eigenen Material nachvollzogen werden konnte und die auch den Beobachtungen anderer Autoren entspricht (z.B. TAKAHASHI, 1971; WATSON et al., 1977), die ebenfalls von der Tupftechnik Gebrauch gemacht haben.

Germinative Tumoren

Die zwei Zelltypen, die das feingewebliche Bild der anisomorphen Pinealome - Germinome nach WHO (1980) - bestimmen (s. ZÜLCH, 1951; PENFIELD, 1965; TAKAHASHI, 1971; RUSSEL et al., 1977), konnten auch in den imprintzytologischen Präparaten nachgewiesen werden.

Das gleichzeitige Vorkommen von großen, blasigen, pflastersteinartig in Nestern zusammenliegenden Zellen mit runden, chromatinlockeren Kernen und auffällig großen Nukleolen mit lymphozytenähnlichen Zellen läßt eine Abgrenzung von anderen, primären Hirntumoren leichtfallen (Abb. 9). Die Kondensationstendenz des Chromatins bei den Kernen der großen Zelltypen in Kernhüllennähe und die schalenförmige Verdichtung in Umgebung der Nukleolen bildet ein weiteres, recht typisches Merkmal, welches zur Differenzierung dieser Tumoren zu den hirneigenen Geschwülsten herangezogen werden kann.

Die zytologische Auswertung bioptischen Materials fand in der neuro-

chirurgischen Diagnostik seit 1930 (EISENHARDT und CUSHING, 1930) trotz anhaltender Skepsis in den unterschiedlichsten Abwandlungen und Techniken - u.a. Supravitaltechnik, Quetschpräparaten, Phasenkontrastuntersuchungen - immer wieder Anwendung (BADT, 1937; RUSSEL et al., 1937; STOCHDORPH, 1951; MARSHALL et al., 1973; W.MÜLLER, 1973; METZEL, 1974; MEYERMANN et al., 1976; FREDERIKSEN, 1969; GRUNZE und SPRIGGS, 1980; HUME et al., 1981). Die Imprintzytologie stellt dabei eine, in den letzten Jahren immer häufiger benutzte Technik dar (z.B. TAKAHASHI, 1971; MÜLLER, 1976; WATSON et al., 1977; JELLINGER, 1977; GERSTNER et al., 1977; ALHASSAN et al., 1977; BARNARD, 1981). Sie ist vielseitig anwendbar (MÜLLER und BÖHM, 1974; MÜLLER, 1976) und auch für die Zytodiagnostik von Hirntumoren als geeignet und zuverlässig erkannt worden (MÜLLER, 1976; GERSTNER et al., 1977; JELLINGER, 1977). Bei der intraoperativen Schnelldiagnostik liefert die Imprintzytologie wertvolle zusätzliche Informationen. Die Herstellung von Tupfpräparaten verzögert dabei die histologische Bearbeitung des excidierten Gewebes nur um einige Sekunden (vgl. SCHRICKER und HERMANEK, 1974), ihre Färbung ist schneller beendet als die des entsprechenden Gefrierschnittes. Besondere Deutung werden dabei Tupfpräparate in der Abgrenzung von anaplastischen und differenzierten Tumorformen gewinnen. Ein Grading, wie es von KERNOHAN et al. (1949) vorgeschlagen wird (vgl. MC MENEMEY, 1960; PIERSON, 1964; ZÜLCH, 1965; MARSHALL et al., 1973; JELLINGER, 1977),wird in solchen Präparaten allerdings nicht oder höchstens plump qualitativ möglich sein. Der Grund hierfür liegt in der Materialgewinnung solcher Präparate, welche von nur einzelnen Anschnitten einer Tumorexcision gewonnen werden und daher zwangsläufig nicht in der Lage sind, ein größeres Tumorspektrum vorzuführen. So ist z.B. gerade von Astrocytomen bekannt, daß sich bei einer minuntiösen histologischen Aufarbeitung des Tumormaterials in etwa 10% (ZÜLCH, 1951), bei anderen Autoren sogar in 75-80% (RUSSEL et al., 1977) der Fälle anaplastische Areale finden lassen.

Das Grading eines Hirntumors wird daher immer die Aufgabe abschließender histologischer Beurteilungen sein müssen.

Eine weitere wichtige Aufgabe imprintzytologischer Untersuchungen besteht in der Differenzierung maligner hirneigener Geschwülste. Hierbei wird es z.B. möglich werden - wie gezeigt werden konnte - maligne Ependymome von Glioblastomen zu trennen. Ein wichtiges und dankbares Aufgabengebiet erschließt sich der Imprintzytologie ferner in den nicht klassifizierbaren malignen hirneigenen Geschwülsten. Bei diesen Tumoren, welche unter Zuhilfenahme aller konventionellen Untersuchungsmethoden keiner der bekannten Geschwulstformen zugeordnet werden können, sollte auf die Unterstützung imprintzytologischer Untersuchungen nicht verzichtet werden. Denn die vorgelegten Untersuchungen haben gezeigt, daß für die verschiedenen Geschwulstformen des zentralen Nervensystems bestimmte karyologische Merkmalskombinationen bestehen, die in anaplastischen Tumorformen trotz ihrer dabei auftretenden Vergröberungen und Abwandlungen als solche erkennbar bleiben. Selbst für multiforme Glioblastome haben sich an dem - freilich begrenzten - Material Hinweise auf tumortypische Spielbreiten karyologischer Befunde ergeben. Es liegt somit ein gewisses Fundament für das Spektrum karyologischer Merkmalskombinationen hirneigener Tumoren vor. Um die sich daraus ergebenden zusätzlichen diagnostischen Möglichkeiten zu nutzen, sollten imprintzytologische Untersuchungen jede histologische Tumordiagnostik begleiten.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorgelegten vergleichenden imprintzytologischen und histologischen Untersuchungen haben ergeben, daß bei den beurteilten intrakraniellen Tumoren tumorspezifische karyologische Merkmalskombinationen bestehen. Diese beruhen auf Kriterien, die Kerngestalt, Chromatinstruktur und Ausgestaltung der Nukleolen betreffen. Mit Hilfe dieser Merkmalskombinationen ist es einmal möglich, die differenzierten hirneigenen Tumoren voneinander und auch von ihren jeweils anaplastischen Formen zu unterscheiden. Zum anderen gelingt es, anaplastische Varianten differenzierter Gliome von Glioblastomen zu trennen. Darüber hinaus besitzen Tumoren der Nervenscheiden und der Meningen karyologische Merkmalskombinationen, durch die sie sowohl von hirneigenen Neubildungen als auch - zum Teil unterstützt durch architektonische Eigenheiten - jeweils voneinander abgegrenzt werden können.

VI. ABBILDUNGEN

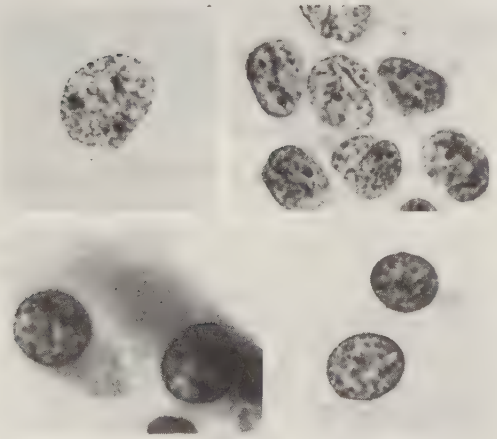

Abb. 1: Differenzierte Astrocytome

Oben: Tumorzellen mit rundlichen, z.T. leicht gekerbten Kernen und granulären, gelegentlich netzartig angeordneten fädigen Chromatinstrukturen sowie perinukleoläre Chromozentren (Tumorzellen der 1.Gruppe).
Unten: Tumorzellen mit rundlichen Kernen und gleichmäßig verteilten gröberen Chromatingranula. Nukleolen sind nicht erkennbar. Rechts - fibrilläres Astrocytom, links - gemistocytisches Astrocytom.
Tupfpräparate, HE, 1500-fach.

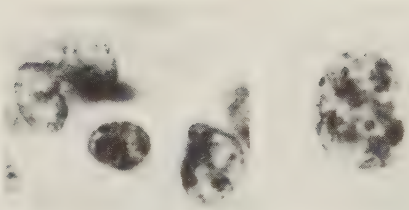

Abb. 2 : Anaplastische Astrocytome

Tumorzellkerne mit Anisokaryose, Pleomorphie sowie wechselnd groben Chromatinverdichtungen.
Tupfpräparate, HE, 1500-fach.

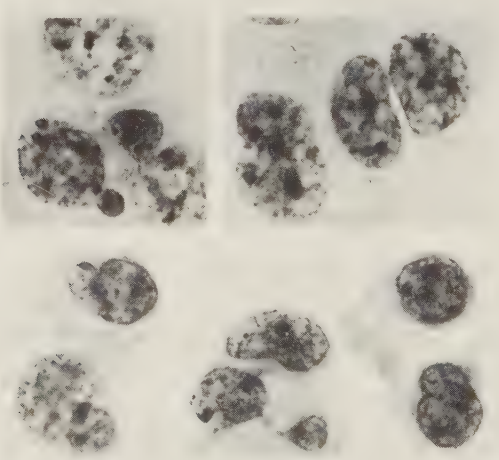

Abb. 3 : Differenzierte Oligodendrogliome

Oben: Tumorzellkerne mit einigen bis mehreren unregelmäßig verteilten, z.T. perinukleolären Chromozentren.
Unten: Tumorzellkerne mit unregelmäßigen Konturen, infolge nasenartiger oder kolbenförmiger Protuberanzen (s. auch links oben). Rechts - sog. Pseudoamitose.
Tupfpräparate, HE, 1500-fach.

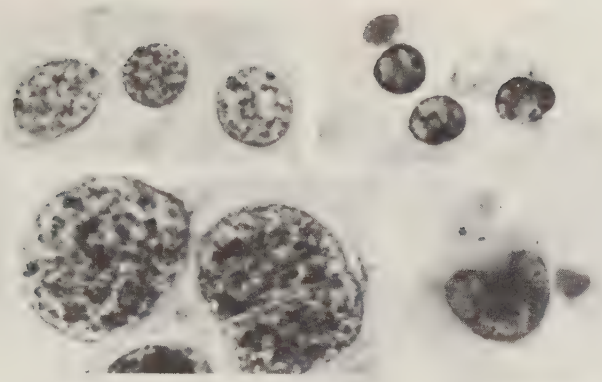

Abb. 4 : Ependymome

Oben: Zellkerne differenzierter Tumoren mit lockeren, netzartig angeordneten Chromatinstrukturen und einzelnen kleinen Chromozentren (links); bzw. mit wechselnd dichten grobkörnigen oder scholligen Strukturverdichtungen an und in der Nähe der Kernhülle (rechts).
Unten: Z. T. stark vergrößerte Zellkerne maligner Ependymome mit leicht unregelmäßigen Konturen und stark vergrößerten Chromatinstrukturen.
Tupfpräparate, HE, oben und unten rechts 1500-fach; unten links 1900-fach.

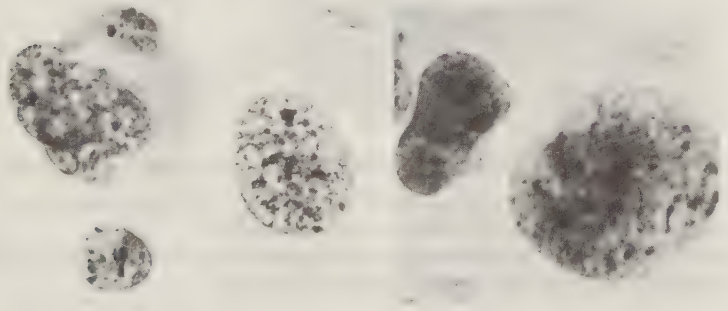

Abb. 5 : Multiforme Glioblastome

Zellkerne mit granulärem Chromatin unterschiedlicher Korngröße neben wolkigen, fädigen oder scholligen Strukturen in wechselnd dichter Lagerung; multiple, z. T. entrundete Nukleolen; ausgeprägte Anisokaryose.
Tupfpräparate, HE, 1500-fach.

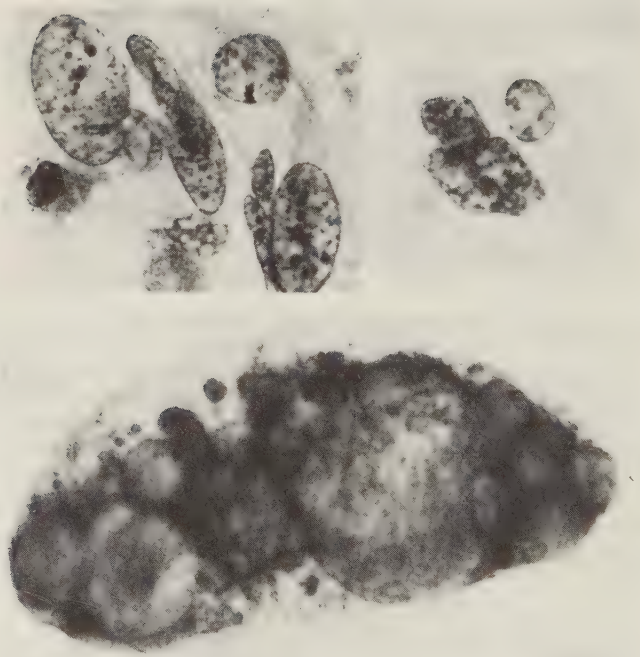

Abb. 6: Radiologisch und cytostatisch behandelte maligne Gliome

Oben: Chromatinverteilung, Zahl und Gestalt der Nukleolen sowie Anisokaryose wie bei multiformen Glioblastomen.
Unten: Monströser Riesenkern mit mehreren unterschiedlich großen indirekten (zytoplasmatischen) Kerninklusionen.
Tupfpräparate, HE, 1500-fach.

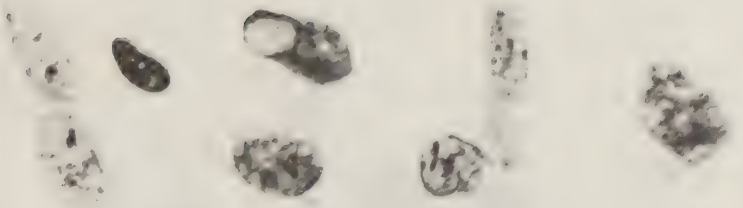

Abb. 7: Neurinome

Ovale, locker strukturierte Zellkerne mit einzelnen, z.T. an der Kernmembran gelegenen Chromozentren (Sexchromatin); daneben Kerne mit indirekten Zytoplasma-Einschlüssen oder - seltener - mit sog. Kernkanälen.
Tupfpräparate, HE, 1500-fach.

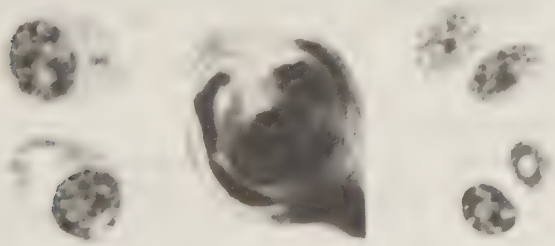

Abb. 8: Meningeome

Rundliche Zellkerne eines endotheliomatösen Meningeoms mit körnigem und feinscholligem Chromatin (links) sowie ovale Zellkerne eines fibromatösen Meningeoms mit recht gleichmäßigen feinkörnigen Chromatinstrukturen und erkennbarem Nukleolus (rechts). Mitte: Ein für diese Tumorart kennzeichnender "Zellwirbel".
Tupfpräparate, HE, 1500-fach.

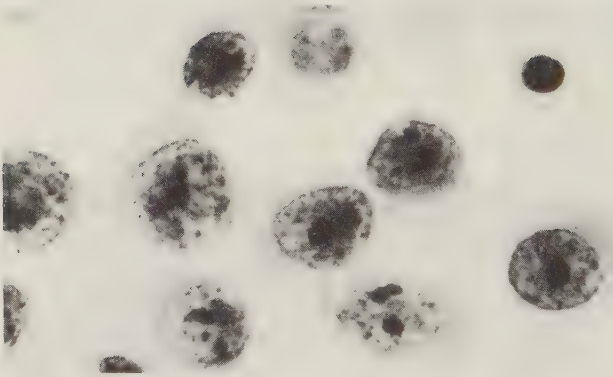

Abb. 9: Germinom

Mehrere Zellen mit recht großen, teils lockeren, teils granulär verdichteten Kernen sowie voluminösen, des öfteren entrundeten Nukleolen, neben einer vereinzelten klein- und dunkelkernigen Zelle.
Tupfpräparate, HE, 1500-fach.

Herrn Prof. Dr. med. H.- W. Altmann danke ich für das rege Interesse an meiner Arbeit und die Übernahme des Korreferates.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. H.- A. Müller für die Überlassung des Themas, die Übernahme des Referates sowie seiner besonders wertvollen und freundlichen Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

VII. LITERATUR

1 ALHASSAN, A., H. ZOBEL, Z. ATAY:
Die cytologische Morphologie der Meningeome. Vergleichende cytologische und histologische Untersuchungen.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 61, 393 (1977)

2 ALTMANN, H.- W.:
Der Intermitosekern, 135-157.
In: C. G. Hirsch, H. Ruska, P. Sitte: Grundlagen der Cytologie.
Gustav Fischer Verlag Stuttgart (1973)

3 ALTMANN, H.- W. und J. HAUBRICH:
Über hepatozelluläre Mitosestörungen und Kerneinschlüsse nach wiederholten Colchicingaben. Zugleich ein Beitrag zum Problem der nuclearen Plasmainclusionen.
Beitr. path. Anat., 131, 355-394 (1965)

4 ALTMANN, H.- W. und H.- A. MÜLLER:
Grundlagen der Karyologie (Referat).
Verh. Dtsch. Ges. Path. 57, 2-33 (1973)

5 BADT, B.:
Mikroskopische Schnelldiagnostik bei hirnchirurgischen Eingriffen.
Zentralbl. Neurochir. 2, 123-139 (1937)

6 BARNARD, R.O.:
Smear preparations in the diagnosis of malignant lesions of the central nervous system.
In: L. G. Koss, D. V. Colemann: Advances in clinical cytology. Butterworth, London, Boston, Sydney, Durban, Wellington, Toronto (1981)

7 BISCHOFF, A.:
Zytodiagnostik des Zentralnervensystems und seiner Häute. III. Referat.
Berichte über die 1. Tag. Dtsch. Ges. angew. Zytologie 131-138, München (1964)

8 CONON, P.E. und M.:
Chromosome studies on cultured tumours of nervous tissue origin.
Acta cytol. 11, 86-87 (1967)

9 COTTIER, H.:
Pathologie der Zellorganellen und ihrer Ultrastruktur.
In: Pathogenese I., 37-71
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1980)

10 DE REUCK, J., H. ROELS, H. VANDER EECKEN:
Cytophotometric DNA determination in human astrogial tumours.
Histopathology 3, 107-115 (1979)

11 DE REUCK, J., G. SIEBEN, W. DE COSTER, H. ROELS, VANDER EECKEN, H.:
Cytophotometric DNA determination in human oligodendroglial tumours.
Histopathology 4, 225-232 (1980)

12 EISENHARDT, L., H. CUSHING:
Diagnosis of intracranial tumours by supravital technique.
Am. J. Path. 6, 541-552 (1930)

13 FABIANI, A.:
The significance of atypical mitosis in malignant meningiomas.
Acta Neuropath. (Berl.) 38, 229-231 (1977)

14 FREDERIKSEN, P., E. RESKE-NIELSEN, P. BICHEL:
Flow cytometry in tumours of the brain.
Acta Neuropath. (Berl.) 41, 179-183 (1978)

15 FREDERIKSEN, P., E. RESKE-NIELSEN, P. BICHEL:
DNA content of mengingiomas.
Acta Neuropath. (Berl.) 46, 65-68 (1979)

16 FREDERIKSEN, P., V. KNUDSEN, E. RESKE-NIELSEN:
Diagnostic aid of aspiration biopsy cytology in brain lesions.
Neurochir. 22, 229-235 (1979)

17 GERSTNER, L., K. JELLINGER, W.-D. HEISS, G. WÖBER:
Morphological changes in anaplastic gliomas treated with radiation and chemotherapy.
Acta Neurochir. 36, 117-138 (1977)

18 GERSTNER, L., G. WÖBER:
The value of imprint cytology in neurosurgical diagnosis.
Acta Neurochir. 36, 288 (1977)

19 GRUNZE, H., A. J. SPRIGGS:
History of clinical cytology. A selection of Documents.
GIT-Verlag Ernst Giebeler, Darmstadt (1980)

20 HARBERS, H. und SANDRITTER, W.:
Gesteigerte Heterochromatisierung als pathogenetisches Prinzip.
Dtsch. Med. Wschr. 269-271 (1968)

21 HEIDENHAIN, M.:
Plasma und Zelle.
1. Abt., 1. Lieferung, G. Fischer, Jena (1907)

22 HOSHINO, T., K. NOMURA, J. W. GRAY, L. B. WILSON:
Flow microfluorometric studies of brain and brain tumors
J. Neuropath. exp. Neur. 35, 363 (1976)

23 HOSHINO, T., K. NOMURA, CH. B. WILSON, K. D. KNEBEL, J. W. GRAY:
The distribution of nuclear DNA from human brain tumor cells.
J. Neurosurg. 49, 13-21 (1978)

24 HUME, A. J., D. J. GRAHAM, D. DOYELE:
Brain biopsy.
The smear technique for neurosurgical biopsies.
Chapmann and Hall Ltd. (1981)

25 JANE, J. A., D. YASHON:
Cytology of tumors affecting the nervous system.
Charls C. Thomas, Springfield, Ill. (1969)

26 JELLINGER, K.:
Glioblastoma multiforme: Morphology and biology.
Acta Neurochir. 42, 5-32 (1978)

27 KAWAMOTO, F., F. HERZ, R. C. WOLLEY, A. HIRANO, H. KAJIKAWA, L. G. KOSS:
Flow cytometric analysis of the DNA distribution in human brain tumors.
Acta Neuropath. (Berl.) 46, 39-44 (1979)

28 KERNOHAN, J. W., MABON, R. F., H. J. SWIEN, A. W. ADSON:
A simplified classification of the gliomas.
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 24, 71-75 (1949)

29 KLINGE, O.:
Kernveränderungen nach Mitosestörungen.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 57, 405 (1973)

30 KOSS, L.G.:
Diagnostik cytology and its histopathological bases.
2-end ed. J.B. Lippincott Comp., Philadelphia (1968)

31 LÖW, W.-F. und H.-A. MÜLLER:
Über typenspezifische karyologische Merkmalskombinationen in menschlichen Hirntumoren.
12. Dtsch. Kongreß für Zytologie, Karlsruhe (1981)

32 MARK, J., I. GRANBERG:
The chromosomal aberration of double minutes in three gliomas.
Acta Neuropath. 16, 194-204 (1970)

33 MARK, J.:
Chromosomale Kennzeichen neurogener Tumoren bei Erwachsenen.
Hereditas 68, 61-100 (1971)

34 MARSHALL, L.F., B. JENNETT:
Smear biopsy in neurosurgical diagnosis.
Arch. Neurol. 29, 124-126 (1973)

35 MARSHALL, L.F., H. ADAMS, D. DOYLE, D.I. GRAHAM:
The histological accuracy of the smear technique for neurosurgical biopsies.
J. Neurosurg. 39, 82-88 (1973)

36 MAVEC, P.:
Cytologic diagnosis from tumor tissue using the "quick method" during operation.
Acta cytol. 11, 229-230 (1967)

37 MC MENEMEY, W.H.:
An appraisal of smear-diagnosis in neurosurgery.
Am. J. Clin. Path. 33, 471-479 (1960)

38 METZEL, E.:
Zur Schnelldiagnostik intraoperativer Biopsien bei Tumoren des Zentralnervensystems.
Neurochir. 17, 198-201 (1974)

39 MEYERMANN, R., G. KLETTER:
Comparative evaluation of various histological technique for the rapid diagnosis of brain tumours.
Acta Neurochir. 35, 171-180 (1976)

40 MÜLLER, H.-A.:
Strukturveränderungen in den Zellkernen des menschlichen Portioepithels bei Entzündungen und Dysplasie.
Beitr. Path. 146, 89-93 (1972)

41 MÜLLER, H.-A., H. DIEMER, R. VON KIETZELL:
Polymorphe Großkerne im menschlichen Samenblasenepithel.
Virchows Arch. Abt. B Zellpath. 12, 281-284 (1973)

42 MÜLLER, H.-A., W. BÖHM:
Vergleichende imprintcytologische und histologische Untersuchungen an menschlichen Speicheldrüsentumoren.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 58, 504 (1974)

43 MÜLLER, H.-A., NAUJOKS, J.:
Über das Sexchromatin und sexchromatinähnliche Kernstrukturen in menschlichen Purkinjezellen.
Beitr. Path. 154, 243-255 (1975)

44 MÜLLER, H.-A.:
Imprintcytologie. Vorteile und Möglichkeiten.
Fortsch. der Medizin 94, 7-10 (1976)

45 MÜLLER, H.-A., D. DOMMASCH:
Vergleich histopathologischer und liquorzytologischer Befunde bei primären und sekundären Tumoren der Meningen.
In: Dommasch, D., H.G. Mertens: Cerebrospinalflüssigkeit-CFS.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York (1980)

46 MÜLLER, H.-A.:
Möglichkeiten und Grenzen der Feinnadelbiopsie in der Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen.
Schriftenreihe der Bayer. Landesärztekammer 1981
(im Druck)

47 MÜLLER, W., R. BRÄMISCH, D. AFRA und A. SCHWANZFEGER:
Cytophotometrische Messungen des DNS-Gehaltes in Ependymomen und Plexuspapillomen.
Acta Neuropath. (Berl.) 39, 255-259 (1977)

48 MÜLLER, W.:
Vergleichende Untersuchungen zur Zytologie und Histologie von Hirntumoren.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 57, 272-275 (1973)

49 NIEBURGS, M.D.:
Diagnostic cell pathology in tissue and smears.
Grune & Stratton, Inc. New-York (1967)

50 PENFIELD, W.:
Cytology and cellular pathology of the brain.
Hafner Publishing Company, New-York (1965)

51 PIERSON, B.:
Zytologie und Histologie der Astrocytome.
Ber. 1. Tagg. Dtsch. Ges. angew. Zytologie, 139-150,
München (1964)

52 ROBERTSON, D.M., J.D. MAC LEAN:
Nuclear inclusions in malignant gliomas.
Arch. Neurol. (Chic.) 13, 287-296 (1965)

53 RUBINSTEIN, L.J.:
Tumors of the central nervous system.
Atlas of tumor pathology. Second series. Fascicle 6.
A.F.I.P., Washington, D.C. (1972)

54 RUSSEL, D.S., H. KRAYENBÜHL, H. CAIRNS:
The wet film technique in the histological diagnosis
of intracranial tumours.
A rapid method.
J. Path. u. Bact. 45, 501-505 (1937)

55 RUSSEL, D.S., L.J. RUBINSTEIN:
Pathology of tumours of the nervous system.
Edward Arnold (Publishers) Ltd., London (1977)

56 SANDRITTER, W., I. HILWIG, K. ENGELBART, G. KIEFER,
R. KIEFER:
Versuche zur Carcinogenese in vitro. Chromosomen-
analysen und cytophotometrische Messungen des DNS-
Gehaltes.
Z. Krebsforsch. 67, 57-68 (1965)

57 SCHICKER, K.TH., P. HERMANEK:
Intraoperative histology or cytology?
Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 362, 247-258 (1974)

58 SCHRAGE, R.:
Phasenkontrastmikroskopie und Imprintzytologie zur
intraoperativen Schnelldiagnostik.
Med. Welt 27, 1570-1574 (1976)

59 SCHRÖDER, R., H. KAESS:
Atypische Mitosen bei menschlichen Hirntumoren. (Medulloblastome und Glioblastome).
Acta Neuropath. (Berl.) 20, 171-173 (1972)

60 STOCHDORPH, O.:
Zytologische Untersuchungen an Gliomen.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 35, 175-178 (1951)

61 SUMI, S.M., E. REIFEL:
Unusual nuclear inclusions in astrocytoma.
Arch. Path. (Chic.) 92, 14-20 (1971)

62 TAKAHASHI, M.:
Color atlas of cancer cytology.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1971)

63 WAGNER, D., E. SPRENGER, M.H. BLANK:
DNA-content of dysplastic cells of the uterine cervix.
Acta cytol. 517-522 (1972)

64 WAKONIG-VAARTAJA, R., J.A. KIRKLAND:
A correlated chromosomal and histopathologic study of preinvasive lesions of the cervix.
Cancer 18, 1101-1112 (1965)

65 WALSEM VAN, G.C.:
Pathologisch-Anatomische Schnelldiagnostik.
Ned. T. Geneesk. 67, 1232-1234 (1923)

66 WATSON, C.W., S.I. HAJDU:
Cytology of primary neoplasma of the central nervous system.
Acta cytol. 21, 40-47 (1977)

67 WHO:
Histological typing of tumours of the central nervous system.
Geneva 1979

68 WIED, G.L., A.M. MESSINA, E. ROSENTHAL:
Comparative quantitative DNA-measurements on Feulgen-staind cervical epithelial cells.
Acta cytol. 10, 31-37 (1966)

69 WÖBER, G., K. JELLINGER:
Diagnostischer Wert der Abtupfzytologie in der Neurochirurgie.
Wiener klin. Wschr. 89, 122-126 (1977)

70 YASHON, D., J.A.JANE :
Central nervous system tissue cytology.
Progr. exp. Tumor Res. (Basel) 17, 346-362 (1972)

71 ZÜLCH, K.J.:
Die Hirngeschwülste in biologischer und morphologischer Darstellung.
Johann Ambrosius Barth-Verlag, Leipzig (1951)

72 ZÜLCH, K.J.:
Grading of malignancy of brain tumours.
Acta Neurochir. Suppl. X, 117-120 (1965

LEBENSLAUF

Ich wurde am 19.12.1948 in Schäßburg/Siebenbürgen als Sohn des Textilingenieurs Wilhelm-Alfred Löw und seiner Ehefrau Ewa-Katharina Löw, geb. Petrowitsch, geboren.

1956 - 1963 deutsche Volksschule in Schäßburg;

1963 - 1967 deutsches Gymnasium (Lyceum Nr.2) in Schäßburg;

1967 Abitur;

1967 - 1968 einjähriger Besuch der medizinaltechnischen Sanitätsschule für Krankenpflege in Hermannstadt/Siebenbürgen;

1968 - 1973 Studium der Humanmedizin an der Hochschule in Klausenburg, ebenfalls Siebenbürgen;

Juli 1973 Aussiedlung mit meinen Eltern und Geschwistern in die Bundesrepublik Deutschland;

1973 - 1975 Studium der Medizin an der Universität Würzburg;

1975 Medizinisches Staatsexamen;

1977, dem 4. April, Approbation nach Medizinalassistentenzeit im St. Elisabeth-Krankenhaus in Bad Kissingen (Chirurgie, Gynäkologie, Innere);

1977 - 1978 Wehrdienst.

Seit August 1978 Verwalter der Stelle eines Wissenschaftlichen Assistenten an der Universität Würzburg - Pathologisches Institut, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie.
Seit April 1981 in der Klinik und Poliklinik für HNO tätig.

Ich bin seit Mai 1974 mit Christel-Ute Graef verheiratet und habe zwei Kinder im Alter von 4 und 6 Jahren.

Wilhelm-Friedrich Löw

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80